



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Dissertação – Artigo de Investigação Científica

Mestrado Integrado em Medicina

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DE SÉPSIS NEONATAL PRECOCE DURANTE UM ANO NO CENTRO MATERNO-INFANTIL DO NORTE (CMIN)

Maria Francisca Vaz Pinto de Beires

Orientador: Maria Gilberta da Costa Castro e Fontes Neves dos Santos

Médica Neonatologista, Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria e Neonatologia do
Centro Materno Infantil do Norte

Co-orientador: José Augusto Pombeiro Veloso

Médico Neonatologista, Assistente Hospitalar Graduado de Pediatria e Neonatologia do
Centro Hospitalar do Porto - Centro Materno Infantil do Norte e Professor Convidado do
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Porto, Maio 2016

RESUMO

Introdução - A sépsis neonatal precoce, definida temporalmente até as 72 horas de vida, é um tema que tem vindo a adquirir maior destaque. No entanto, atualmente, ainda se verifica a falta de um consenso quanto às guidelines sobre o seu tratamento, sendo por isso de extrema importância a contínua investigação e publicação de artigos sobre este tema.

Objetivo - Comparar a incidência de sépsis neonatal precoce em dois períodos consecutivos e estimar a incidência de parâmetros de risco, análises laboratoriais e sintomatologia do recém-nascido.

Material e Métodos – Foi efetuado um estudo retrospectivo, selecionando recém-nascidos com idade gestacional superior a 34 semanas, nascidos no Centro Materno Infantil do Norte, no período de Novembro de 2013 a Outubro de 2014 e de Novembro de 2014 a Outubro de 2015, com sépsis neonatal precoce. A população em estudo constou de 183 recém-nascidos, 46 no primeiro período e 137 no segundo.

Resultados - Foi verificado um aumento da incidência de sépsis de 1,66% para 4,38% do primeiro período para o segundo, paralelamente a um aumento da febre materna e da presença de corioamnionite. Houve um aumento do número de partos instrumentados (24% para 26%) e cesarianas (39% para 42%) de um período para o outro e um acréscimo do número de casos com rotura prolongada de membranas (26,7% para 33,1%).

Conclusões – Verificou-se um acréscimo superior a 200% da incidência de sépsis, consistente com a noção empírica dos profissionais de saúde, e um aumento paralelo dos casos corioamnionite, traduzindo uma estreita relação entre estas duas entidades clínicas. Adicionalmente, verificou-se que o estudo analítico inicial, efetuado até as 8 horas de vida, comparativamente com o estudo as 24h de vida, não aparentou ser muito informativo e que o parâmetro mais descritivo de sépsis foi a proteína C reativa.

Palavras chave: sépsis neonatal precoce, recém-nascido, corioamnionite, febre materna, proteína C reactiva, Centro Materno-Infantil do Norte, rotura prolongada de membranas

ABSTRACT

Introduction – Early onset sepsis is temporally defined until 72 hours after birth and it has become discussed subject. However a consensus about the guidelines for its treatment is still missing, being therefore mandatory to continue the research on this subject.

Aims – To compare the incidence of early onset sepsis over two consecutive periods and estimate the prevalence of certain risk parameters, laboratory analysis and newborn's symptoms.

Material and methods – A retrospective study was conducted, with the population under analysis being 183 newborns with gestational age superior to 34 weeks, between November 2013 to October 2014 and November 2014 to October 2015, with early onset sepsis, born in Centro Materno-Infantil do Norte. There were 46 newborns in the first period and 137 in the second one.

Results – A significant increase, from 1,66% to 4,38% in the incidence of early onset sepsis was noted between the two periods. Additionally, an increase on maternal fever and the presence of chorioamnionitis was verified. The number of dystocic labors was increased as well, from 24% to 26% using forceps or vacuum extraction, and from 39% to 42% by cesarean-section. Prolongation of membrane rupture was also increased from 26,7% to 33,1% from one period to another.

Conclusions – An increase superior to 200% in the incidence of sepsis was verified, consistent with the empiric notion of healthcare professionals. Chorioamnionitis also suffered an increase rate from one period to another, reflecting the close relationship between these two entities. Additionally, first analytic study, until 8 hours of life, appears not very informative and of all parameters predictors of infection, the one with highest sensibility is C-reactive protein.

Key words: early onset sepsis, newborn, chorioamnionitis, maternal fever, C-reactive protein, Centro Materno-Infantil do Norte, prolonged membrane rupture

ÍNDICE

Introdução	4
Materiais e Métodos.....	6
Resultados.....	8
Discussão.....	14
Conclusão.....	18
Referências bibliográficas.....	19

LISTA DE ABREVIATURAS

CMIN – Centro Materno-Infantil do Norte

E. Coli – *Escherichia coli*

IG – Idade gestacional

LA – Líquido amniótico

PCR – Proteína C reactiva

RPM – Rotura prolongada de membranas

SGB – *Streptococcus do grupo B*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Gráfico tipo de parto no grupo 1 e grupo 2.....	9
Figura 2: Sintomatologia do recém-nascido.....	12
Figura 3: Sintomas com maior prevalência.....	12

LISTA DE TABELAS

Tabela I: Definição de corioamnionite clínica.....	6
Tabela II: Parâmetros maternos.....	11
Tabela III: Valores laboratoriais maternos.....	11

INTRODUÇÃO

A sépsis neonatal precoce tem gerado, desde o final do século XX, uma preocupação crescente e motivado o aparecimento de novas recomendações e guidelines de diagnóstico e tratamento. No entanto, verifica-se, atualmente, uma falta de consenso que gera diferentes adaptações localmente. Este facto deve-se, em parte, ao advento das estratégias de prevenção obstétricas baseadas em fatores de risco maternos e ao aparecimento de diversos estudos que relacionam fatores de risco e sinais clínicos com o surgimento de sépsis neonatal precoce. ⁽¹⁾

Atualmente a sépsis neonatal precoce, definida como infeção generalizada até as 72 horas de vida, apresenta uma prevalência de 0,5 a 0,8 por 1000 nascimentos em recém-nascidos com idade gestacional superior a 34 semanas e peso superior a 2500g. ⁽¹⁾

Clinicamente é uma entidade com um largo espectro de apresentação, dada a inespecificidade dos seus sinais e sintomas, que podem mimetizar outras causas inflamatórias ou não infecciosas. Este desafio clínico apresenta-se em três momentos: na identificação dos recém-nascidos com elevada probabilidade de desenvolver sépsis e instituição antibioterapia imediata; na distinção daqueles com elevado risco, assintomáticos que não necessitem de terapêutica e ainda na suspensão da antibioterapia quando a sépsis se torna pouco provável. ⁽²⁾

Atualmente, a microbiologia relacionada com a sépsis neonatal precoce sofreu uma mudança, com o aparecimento da profilaxia antibiótica intraparto e diminuindo os casos de infeção por *Streptococcus do grupo B* (SGB). No entanto, este continua a ser o microrganismo mais frequentemente isolado em recém-nascidos de termo. Por outro lado, em recém-nascidos pré-termo, verifica-se uma incidência superior de *E.coli*, causadora de maior mortalidade. ⁽³⁻⁵⁾

Os períodos pré-natal e intraparto encontram-se intimamente relacionados com a sépsis neonatal precoce. Determinadas características maternas e neonatais permitem estabelecer o risco preditivo de infeção, nomeadamente a idade gestacional (IG), febre materna intraparto, colonização por SGB, duração da rotura de membranas e presença de corioamnionite e funisite. Entende-se por corioamnionite a presença de inflamação no córion ou âmnio e por funisite a inflamação do cordão umbilical no exame anatomopatológico da placenta. No contexto clínico, corioamnionite é diagnosticada pela presença de determinados sinais e sintomas. (Tabela I) ⁽³⁾

Febre materna (38°C) + 2:	Leucocitose (>15000 células por mm ³)
	Taquicardia materna (>100bpm)
	Taquicardia fetal (>160bpm)
	Hiperestesia uterina
	Cheiro fétido do líquido amniótico

Tabela I: Definição de corioamnionite clínica ^(2, 6)

Recentemente, segundo Higgings et al., o termo corioamnionite deve ser sujeito a uma reformulação, propondo-se uma nova classificação que prevê três situações: febre materna isolada, “Suspected Triple I” e “Confirmed Triple I”. “Suspected Triple I” consiste na definição clínica de corioamnionite enquanto que o “Confirmed Triple I” se baseia na confirmação laboratorial de corioamnionite.⁽⁷⁾

O objetivo deste estudo é avaliar dados epidemiológicos, bem como a presença de eventuais fatores de risco em recém-nascidos com IG superior a 34 semanas, que possam estar relacionados com a sépsis neonatal precoce e averiguar se a noção empírica do seu aumento se traduz estatisticamente.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo controlado, incidindo nos recém-nascidos referentes aos períodos de 1 de Novembro de 2013 a 31 de Outubro de 2014 e 1 de Novembro de 2014 a 31 de Outubro de 2015 no Centro Materno-Infantil do Norte (CMIN).

O acesso à informação sobre a população em estudo foi efetuado através da consulta de processos clínicos e do sistema informático do Centro Hospitalar do Porto, nomeadamente o S.Clínico.

Neste estudo foram analisados todos os nascimentos ocorridos neste período de tempo, tendo sido seleccionada uma população compreendida por 46 bebés nascidos no primeiro período e 137 nascidos no segundo, com IG superior a 34 semanas, correspondendo aos casos com sépsis neonatal precoce. A seleção destes casos foi feita com base em critérios clínicos e analíticos, nomeadamente número de leucócitos superior a $30 \times 10^3/\text{mm}^3$, proteína C reativa superior (PCR) a 10 mg/L, número inferior 150.000 plaquetas/ mm^3 , com instituição de antibioterapia superior a cinco dias.

Foram avaliados vários parâmetros, designadamente, temperatura máxima materna, colonização por SGB, tempo de rotura de membranas, taquicardia materna e fetal, líquido amniótico (LA) meconial e com cheiro fétido, resultado do exame anatomopatológico da placenta e de exames laboratoriais maternos (PCR e leucocitose), IG, tipo de parto, peso ao nascimento, sintomatologia, valores laboratoriais do recém-nascido, resultado de hemocultura, dias de antibioterapia e agentes antimicrobianos usados.

Relativamente aos parâmetros maternos, criaram-se variáveis nominais a partir de variáveis contínuas, baseando-nos em determinados limites. A febre materna foi definida com valores de temperatura superiores ou iguais a 38°C , a leucocitose materna com valores superiores a $15 \times 10^3/\text{mm}^3$, a PCR com valores superiores a 10 mg/L e a rotura prolongada de membranas (RPM) definida como rotura de bolsa de águas com duração superior a 18 horas. O resultado do exame anatomopatológico foi expresso em negativo e positivo, este último englobando os conceitos de corioamnionite e/ou funisite. Quanto à IG, definiram-se dois grupos, prematuros e recém-nascidos de termo, sendo o limite abaixo das 37 semanas. A variável tipo de parto encontra-se categorizada em 3 parâmetros, parto eutócico, cesariana e instrumentado. Este último inclui partos, nos quais tenha havido recurso a fórceps ou ventosa. Relativamente à sintomatologia dividiu-se a população analisada em dois grupos, os recém-nascidos sintomáticos e os assintomáticos, tendo-se avaliado o sintoma mais frequentemente presente.

A análise estatística dos resultados foi efetuada com recurso ao software estatístico IBM SPSS Statistics para Windows. O teste T-student foi utilizado para variáveis quantitativas como a temperatura máxima materna, valor de leucócitos, PCR, plaquetas, dias de antibioterapia e peso. O Crosstabs foi utilizado para variáveis nominais, ou seja todas as restantes variáveis e o Qui-quadrado foi utilizado para verificar resultados estatisticamente significativos. Os gráficos apresentados foram executados com recurso a este mesmo programa e ao Excel para Windows. A significância estatística foi assumida com $p < 0,05$.

RESULTADOS

Verificou-se que no período de Novembro de 2013 a Outubro de 2014, correspondente ao grupo 1, ocorreram 2835 nascimentos, enquanto no grupo 2, de Outubro de 2014 a Novembro de 2015, houve um acréscimo da natalidade no CMIN, com 3193 nascimentos.

O número de casos de sépsis foi 46 no grupo 1 e 137 no grupo 2, correspondendo a uma percentagem de incidência de sépsis de 1,66% (I.C. 95%) e 4,38% (I.C. 95%), respetivamente. Neste sentido, houve um acréscimo de mais de 200% do número de casos de sépsis ($p < 0,0002$).^(8, 9)

Quanto ao número de prematuros, existiu um decréscimo de 15,2% para 8% do grupo 1 para o grupo 2. ($p = 0,07$) (Tabela II).

Quanto ao tipo de parto, observou-se um aumento da taxa de cesarianas de 39,1% no grupo 1 para 42,3% no grupo 2 e da taxa de partos instrumentados, ou seja partos com uso de ventosa, fórceps ou ambos, de 23,9% para 26,3%, respetivamente. Contrariamente, a taxa de partos eutócicos regista um declínio de 37% para 31,4%. ($p = 0,784$)

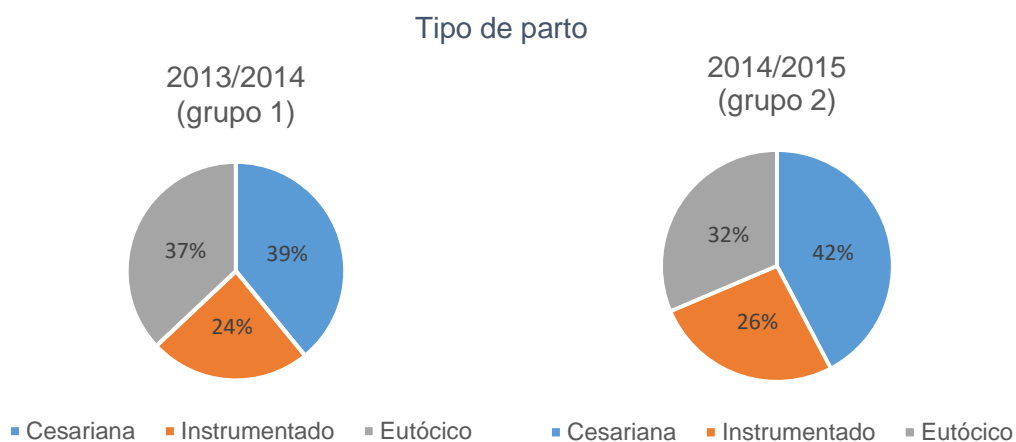


Figura 1: Gráfico tipo de parto no grupo 1 e grupo 2

Do total dos casos de sépsis (N=183 casos), onze exames culturais, nomeadamente hemoculturas, revelaram a presença de microrganismos com uma percentagem de positividade de 6,0% (N=6 no grupo 1; N=5 no grupo 2). Dos microrganismos identificados nestas hemoculturas, 4 eram *Streptococcus agalactiae* (N=2; N=2), 3 *Staphylococcus epidermidis* (N=2; N=1), 2 *Streptococcus viridans* (N=1; N=1), um caso de *Staphylococcus lugdunensis* no grupo 1 e outro de *Echerichia coli* no grupo 2, ocorrido num recém-nascido prematuro.

Relativamente à rotura prolongada de membranas houve um acréscimo de 26,7% para 33,1%. De referir a impossibilidade na determinação do número de horas de rotura de membranas em 5 casos, considerando-se, por isso, “missing” cases. ($p=0,463$) (Tabela II).

Para os parâmetros relacionados com a análise anatomopatológica da placenta, verificou-se um aumento do número de casos com corioamnionite de 74,1% para 91,0% ($p=0,043$) e funisite de 48,1% para 69,0% ($p=0,068$). Verificou-se que todos os exames com funisite apresentavam também corioamnionite. Dos 183 casos analisados não foram realizados exames anatomopatológicos em 56, sendo estes últimos, “missing” cases (Tabela II).

Relativamente aos casos de SGB positivos, verificou-se um decréscimo, 17,5% para 14,5% ($p=0,622$), com 12 casos em que a pesquisa não foi realizada (Tabela II).

Quanto à taquicardia materna verificou-se um decréscimo de 34,8% para 10,2% ($p<0,001$) e de taquicardia fetal um aumento de 17,4% para 38,0% ($p=0,011$) (Tabela II).

A febre materna, definida com valores superiores ou iguais a 38°C, apresentou um aumento de 50,0% para 76,7% ($p=0,018$) (Tabela II).

Quanto ao líquido amniótico (LA), verificaram-se poucos casos com cheiro fétido, 8,7% e 6,6% nos anos 2013/2014 e 2014/2015, respectivamente ($p=0,74$). A presença de mecónio no LA também sofreu uma redução de 26,1% para 22,6% ($p=0,689$). Não se verificou qualquer caso com hiperestesia uterina (Tabela II).

Parâmetros	2013/2014 (N=46)		2014/2015 (N=137)		p
	n/N	%	n/N	%	
Prematuridade	7/46	15,2	11/137	8,0	0,07
Rotura prolongada	12/45	26,7	44/133	33,1	0,463
Corioamnionite	20/27	74,1	91/100	91,0	0,043*
Funisite	13/27	48,1	69/100	69,0	0,068
SGB positivos ¹	7/40	17,5	19/131	14,5	0,622
Taquicardia materna	16/46	34,8	14/137	10,2	<0,001*
Taquicardia fetal	8/46	17,4	52/137	38,0	0,011*
Febre materna	11/46	23,9	66/137	48,2	0,018*
LA meconial ²	12/46	26,1	31/137	22,6	0,689
LA com cheiro fétido ²	4/46	8,7	9/137	6,6	0,740

Tabela II: Parâmetros maternos.

1- SGB: *Streptococcus* do grupo B; 2-LA: Líquido amniótico

n - número de casos com a característica avaliada; N – indivíduos com informação do parâmetro avaliado

* - estatisticamente significativo

Restringindo a análise apenas aos casos com corioamnionite e/ou funisite, confirmados pelo exame anatomopatológico, a febre materna, assim como a taquicardia materna e fetal mantiveram resultados estatisticamente significativos, semelhantes aos apresentados na tabela II.

Dos valores laboratoriais obtidos da mãe, nomeadamente PCR e leucócitos, é possível observar um aumento em ambos os parâmetros. Para a leucocitose, definida como superior a 15.000 leucócitos, é verificável uma taxa de 66,7% e 64,5% para o grupo 1 e 2, respetivamente (p=1). Relativamente à PCR definida como superior ou igual a 10 mg/L, ocorreu um aumento de 76,5% para 81,7% (p=0,733). Houve 86 casos em que a leucocitose não foi avaliada, o mesmo sucedeu com PCR em 95 casos.

Parâmetros	2013/2014				2014/2015			
	n	%	média	desvio-padrão	n	%	média	desvio-padrão
Leucócitos	14	66,7	17 061	5871,3	49	64,5	17 000	4834,2
PCR ¹	13	76,5	17,1	25,54	58	81,7	17,0	38,93

Tabela III: Valores laboratoriais maternos. 1- PCR: Proteína C reactiva

No que toca à sintomatologia do recém-nascido, a percentagem de recém-nascidos sintomáticos foi cerca de 70% (Figura 2). O sintoma com maior prevalência foi a dificuldade respiratória, presente em 49,2% bebés, englobando situações de taquipneia, tiragem e gemido intermitente. De entre os outros sintomas, destacaram-se ainda a hipotonia, recusa alimentar e icterícia como eventuais sinalizadores de sépsis (Figura 3).

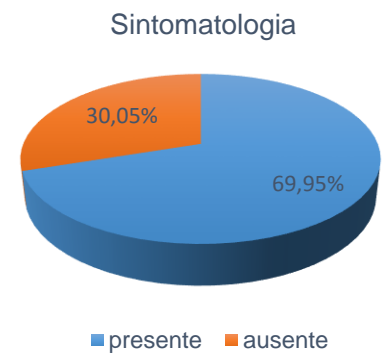


Figura 2: Sintomatologia do recém-nascido

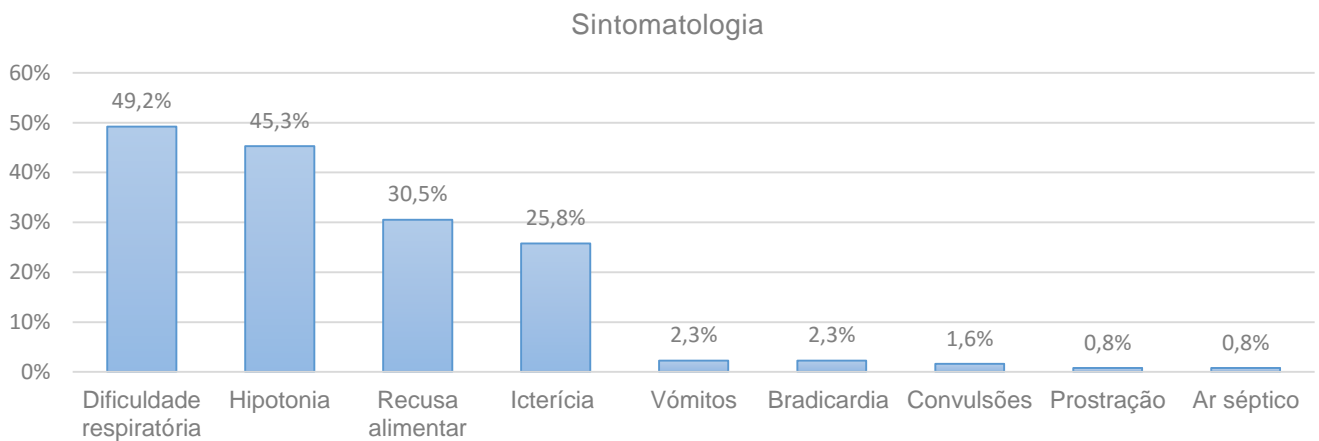


Figura 3: Sintomas com maior prevalência

O peso dos recém-nascidos apresentou uma média de 3052,6g (desvio-padrão de 570,03) para o grupo 1 e 3290,8g (desvio-padrão de 487,19) para o grupo 2, não se registando por isso diferenças estatisticamente significativas neste parâmetro.

Sobre os exames complementares de diagnóstico efetuados aos recém-nascidos, selecionamos como parâmetros importantes o número de leucócitos, de plaquetas e o valor de PCR. Foi verificado que, no primeiro rastreio, até às 8 horas de vida, apenas 3 casos (n=40) no grupo 1 e 6 casos no grupo 2 (n=127) apresentaram leucocitose, definida como acima dos $30 \times 10^3/\text{mm}^3$, correspondendo às percentagens de 7,5% e 4,7%. No segundo rastreio, das 8 às 24 horas de vida, o número de casos reduziu para 0 (n=43) e 5 (n=120), correspondendo a 4,2%. Finalmente no terceiro rastreio, o número de casos passou para 1 (n=44) e 1 (n=124), 2,3% e 0,8%. Leucopenia, definida como valores abaixo dos $9 \times 10^3/\text{mm}^3$ leucócitos, apresentou-se em 5 e 9, casos no primeiro rastreio, 12,5% e 7,1%, 2 e 5 casos, 5,0% e 4,2%, no segundo e 5 e 13 casos no terceiro, 11,4% e 10,5%.

Os valores de PCR analisados demonstraram que 12 casos (n=38) e 40 casos (n=125), 31,6% e 32,0%, apresentaram valores superiores a 10mg/L, no primeiro rastreio, sendo que no segundo rastreio este número aumentou para 31 (n=43) e 97 (n=121) casos, 72,1% e 80,2%. Por fim, no terceiro rastreio foi visível um decréscimo acentuado para 4 (n=44) e 20 (n=125) casos, 9,1% e 16,0%. A média variou entre os 12,93 mg/L, 28,11 mg/L e 6,81 mg/L para o primeiro, segundo e terceiro rastreio, respetivamente.

Relativamente à trombocitopenia, definida como inferior a 150.000 plaquetas/ mm^3 , verificou-se em 9 dos 39 casos no primeiro rastreio do grupo 1, 23,1%, e 19 em 125, 15,2% do grupo 2. No segundo rastreio, 10 em 42, 23,81%, e 15 em 120, 12,5%, apresentaram trombocitopenia. No terceiro rastreio, apenas 5 casos em 43, 11,63%, e 5 casos em 124, 4,03%, apresentaram trombocitopenia, para os dois grupos, respetivamente.

Foi administrada antibioterapia endovenosa com ampicilina e gentamicina em doses ajustadas ao peso e IG, durante tempo variável dependendo dos resultados analíticos. Assim, foi possível avaliar que a duração da antibioterapia foi geralmente 7 ou 10 dias em 68 e 61 casos respetivamente. A suspensão da antibioterapia mais precocemente, aos 5 dias, ocorreu em 13 casos. Neste estudo, foi registada a ocorrência de uma morte num recém-nascido prematuro, previamente à instituição de antibioterapia, no seu primeiro dia de vida. Foi recolhida hemocultura e o microrganismo identificado foi uma E.coli.

DISCUSSÃO

O número de casos de sépsis neonatal precoce apresentou um aumento estatisticamente significativo, o que foi coerente com a noção empírica existente pelos profissionais de saúde.

Os parâmetros mais correlacionados com o aumento da incidência de sépsis foram a febre materna e as alterações no exame anatomopatológico da placenta, designadamente a corioamnionite e a funisite. O facto de a corioamnionite predispor ao parto prematuro e à ocorrência de sépsis neonatal precoce, encontra-se já amplamente divulgada.⁽¹⁰⁾ Na verdade, o risco associado acresce 6-20%⁽¹¹⁾. A taquicardia fetal que se encontra intimamente relacionada com a corioamnionite, sendo um dos parâmetros que a define clinicamente, encontra-se igualmente aumentada. De acordo com a literatura, a taquicardia fetal está frequentemente presente em casos de corioamnionite, encontrando-se presente em 40-70% destes casos, assim como a febre que se encontra presente em 95-100%.⁽⁶⁾ Embora a definição de corioamnionite possa ser utilizada com base em critérios clínicos, para efeitos deste estudo, esta entidade foi confirmada em exame anatomopatológico de modo a minimizar possíveis viéses.

Adicionalmente, vários estudos provaram que a presença de funisite, com inflamação do cordão umbilical, pressupondo já uma infeção e uma resposta fetal, parece conferir um risco infeccioso superior, com maior percentagem de positividade nas hemoculturas^(12, 13), mas tal não foi verificado neste estudo, possivelmente devido ao baixo número de casos analisados e ao baixo índice de positividade das hemoculturas.

Neste estudo, observou-se globalmente um aumento em alguns dos parâmetros de risco, embora isoladamente sem valor estatisticamente significativo, nomeadamente no que concerne ao tipo de parto – com aumento da taxa de partos instrumentados e cesarianas; à taxa aumentada de rotura prolongada de membrana e que poderiam, em conjunto, justificar o aumento de sépsis do grupo 1 para o 2. Estes resultados encontram-se em conformidade com outros estudos, que relacionam o tipo de parto e a rotura prolongada de membranas com a corioamnionite e por conseguinte com sépsis neonatal precoce.^(2, 6, 14) Segundo Herbst et al, a septicemia neonatal aumenta com a duração de rotura de membranas, no entanto não há limite para o qual a incidência de infeção aumenta exponencialmente, colocando em questão o cut-off de 18 horas.⁽¹⁵⁾

A corioamnionite e a sépsis neonatal precoce encontram-se significativamente aumentadas em casos de mulheres de raça hispânica e respetivos filhos, primíparas e mais jovens, com roturas prolongadas de membranas e partos por cesariana⁽¹⁴⁾. Num outro

estudo, a incidência de sépsis nos recém-nascidos do sexo masculino foi superior 0,5% comparativamente a 0,3% nos recém-nascidos do sexo feminino. ⁽¹⁵⁾

Os restantes parâmetros maternos analisados mostram um decréscimo, como é visível na taxa de prematuridade, de colonização vaginal por SGB, presença de líquido amniótico meconial e com cheiro fétido. Tal não era expectável, no entanto, como já foi descrito previamente, o LA meconial e com cheiro fétido só se encontram presentes em 4 a 25% dos casos de corioamnionite. ⁽⁶⁾ Alguns artigos já mencionaram o aumento da incidência de sépsis em recém-nascidos com IG superior a 40 semanas. ⁽¹⁶⁾

No presente estudo, tal como noutros, a percentagem de deteção de microrganismos em hemocultura foi baixa e o principal agente foi o *Streptococcus agalactiae*, pertencente ao grupo dos SGB. Vários artigos definiram a necessidade de obter pelo menos 1mL de volume sanguíneo, de forma a detetar bacteriémia, o que se encontra preconizado no protocolo de serviço de Neonatologia. Na verdade, mais de 60% das hemoculturas apresentariam resultados negativos se fosse analisado apenas 0,5mL de volume sanguíneo. 2mL aparenta ser o volume ideal para identificação de microrganismos em hemocultura. Contudo, é importante salientar que este volume sanguíneo corresponde a sensivelmente 5% do volume total de um recém-nascido pré-termo, podendo provocar expoliação e eventual necessidade transfusional. ^(2, 17, 18)

Verificou-se uma prevalência de recém-nascidos sintomáticos em detrimento dos assintomáticos, com dificuldade respiratória como sintoma predominante. A dificuldade respiratória, neste caso, englobou a presença de tiragem e gemido intermitente, uma vez que este último, por si só, é difícil de valorizar.

Da análise laboratorial efetuada ao recém-nascido, pôde constatar-se que as alterações a nível dos leucócitos totais não são bons descritivos de infeção neonatal precoce, como já foi mencionado noutros artigos. ^(19, 20) No entanto, foi descrito que duas análises com valor normal, ou seja um valor total entre $6 \times 10^3/\text{mm}^3$ e $30 \times 10^3/\text{mm}^3$ entre as 8 e 24 horas assim como um resultado negativo na hemocultura sejam indicativos de um recém-nascido não infetado. ^(20, 21) Um estudo que analisa o número de leucócitos numa população de recém-nascidos durante 24 horas, verificou que a contagem leucocitária aumenta logo após o nascimento com um pico às 6-8 horas e depois sofre uma redução até as 18 horas. Neste mesmo estudo, foi possível concluir que baixos níveis leucocitários apresentam maior risco infeccioso que níveis altos ⁽²²⁾, ou seja valores inferiores a 5000 mm^3 apresentam especificidade de 94%, mas sensibilidade de apenas 50%. ^(23, 24)

A contagem plaquetária também não se apresentou como um bom indicador de infecção neonatal, o que já tinha sido descrito noutros estudos⁽²²⁾, com um valor preditivo positivo de 13% e baixa sensibilidade (14% a 32%)⁽²³⁾.

No que diz respeito à PCR, esta apresenta valores mais descritivos de infecção neonatal, sendo um marcador mais fiável, como é perceptível através da sua sensibilidade e especificidade, 71,4% e 72,4%⁽²⁵⁾. Adicionalmente verifica-se um aumento dos valores laboratoriais mais preponderante das 8 às 24 horas, correspondendo ao segundo rastreio, enquanto o primeiro apresenta maior negatividade. Assim, coloca-se a questão se um rastreio após as 8 horas de vida não seria preferível, uma vez que reduziria o número de procedimentos invasivos e seria mais informativo. Neste sentido seria necessária a realização de mais estudos.

Outros marcadores com elevações mais precoces, ou seja nas primeiras horas de vida, têm vindo a ser estudados, nomeadamente as interleucinas (IL) 6, 8, 10, 12 e procalcitonina (PCT). Segundo Zhou et al⁽²⁶⁾, verificou-se que o IL-8 apresenta uma sensibilidade semelhante à PCR e PCT, com um aumento 1 a 3 horas após o nascimento e uma semivida de 4 horas, considerando-se por isso um bom marcador para sépsis neonatal precoce. Noutro estudo, avaliou-se a sensibilidade das interleucinas 1, 6, 8, 10, 12 e PCR, tendo-se verificado uma maior sensibilidade para a IL-12, considerado este o parâmetro mais promissor. No entanto, é enfatizada a necessidade de conjugar vários destes parâmetros, de modo a obter os melhores resultados.⁽²⁷⁾

A antibioterapia empírica instituída apresentou frequentemente duração de 7 e 10 dias, que foram cessados após critérios clínicos e analíticos negativos. A associação utilizada foi ampicilina e gentamicina. Segundo o artigo de Cotten et al⁽²⁸⁾, a duração de antibioterapia superior a 5 dias em recém-nascidos de muito baixo peso, com resultados culturais negativos, pode não ser benigna, afetando a colonização do intestino neonatal e predispondo a criança a enterocolite necrotizante, com um aumento de 7% a cada dia de antibioterapia, sendo assim torna-se essencial o cessamento o mais precoce possível da antibioterapia. Neste estudo, não foram avaliados recém-nascidos de muito baixo peso e, por conseguinte, não foi verificado nenhum caso de enterocolite necrotizante.

Como limitações deste estudo poderá apontar-se o número reduzido da amostra, com análise temporo-espacial reduzida. Seria interessante realizar um estudo multicêntrico, alargado num maior período de tempo para efeitos comparativos. Adicionalmente, recolher dados sobre o sexo do recém-nascido, a raça da mãe e se esta era a sua primeira gravidez, seria produtivo, uma vez que estas variáveis foram descritas como tendo uma maior incidência de casos de sépsis. Procurou avaliar-se outras variáveis,

como a duração do trabalho de parto e o número de toques vaginais, no entanto essa informação não estava contida em muitos processos clínicos, impossibilitando a recolha de dados sobre estes parâmetros. Por outro lado, devido ao elevado número de parâmetros analisados, não foi possível realizar uma análise estatística que englobasse todas as variáveis recolhidas.

CONCLUSÃO

Em suma, o objetivo deste estudo foi cumprido, uma vez que se verifica um acréscimo superior a 200% da incidência de sépsis, consistente com a noção empírica. Verificou-se que este aumento se encontra fortemente relacionado com a presença de corioamnionite, febre materna e taquicardia fetal e materna. Este estudo levanta a questão de a causa do aumento de sépsis de um grupo para outro, ser uma conjugação de vários fatores, nomeadamente o aumento da rotura prolongada de membranas e da ocorrência de partos distócicos, instrumentados ou por cesariana. Recomenda-se, portanto, uma investigação mais exaustiva quanto aos fatores causais e possíveis soluções para os mesmos. No que concerne ao estudo analítico precoce, este não aparenta ser muito informativo e a determinação da PCR entre as 8 horas e as 24 horas deverá ser preconizada por ser mais informativa.

A sépsis neonatal precoce é uma entidade que exige uma multidisciplinaridade na saúde, reunindo duas especialidades, nomeadamente a obstetrícia e a pediatria. O reconhecimento prematuro de parâmetros de risco, as avaliações repetidas nas primeiras horas de vida ⁽²⁹⁾, a instituição rápida de terapia adequada e a suspensão da mesma são desafios que se impõe atualmente aos profissionais de saúde.

Apesar de os sinais clínicos serem relevantes, são inespecíficos e ineficazes para a deteção de sépsis neonatal precoce. Para que haja redução de tratamento desnecessário nesta população, é necessário o desenvolvimento de um teste diagnóstico mais rápido e sensível, baseado provavelmente em componentes precoces da resposta inata. Até que este teste esteja disponível, os recém-nascidos com sinais clínicos significativos devem continuar a realizar hemoculturas e testes laboratoriais para determinar o início e fim da antibioterapia. ⁽¹⁾

No entanto, já existem algoritmos que permitem estimar a probabilidade de sépsis neonatal precoce ^(16, 29) e reduzir a proporção de recém-nascidos com testes laboratoriais e antibioterapia instituída, sem perder nenhum caso de sépsis.⁽³⁰⁾ No entanto, estes algoritmos vão necessitar de revisões sucessivas à medida que mais informação é acrescentada a este tema. ⁽⁷⁾

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Dra. Gilberta Fontes Neves dos Santos por ter aceite orientar a minha tese de mestrado, pela disponibilidade total e apoio e pelo fornecimento de todas as ferramentas necessárias para levar este estudo a uma conclusão.

Queria agradecer ao Prof. Dr. José Pombeiro por ter aceite orientar a minha tese em conjunto com a Dra. Gilberta Fontes Neves dos Santos e por ter suscitado em mim, durante a rotação de Pediatria do 6º ano, o interesse de seguir Pediatria, em particular Neonatologia num futuro próximo.

Gostaria de agradecer à Dra. Inês Falcão por toda a ajuda ao longo deste ano, por todo o apoio e paciência e, mais importante que isso, por uma amizade que se foi desenvolvendo ao longo de vários meses e que espero que dure durante muitos outros.

Queria agradecer a Dra. Inês Alencão, cuja ajuda na recolha dos parâmetros obstétricos se revelou preciosa e essencial para a realização deste trabalho.

Por fim, gostaria de agradecer ao Prof. Rui Magalhães, que demonstrou uma paciência infinda ao explicar-me como proceder à análise estatística deste estudo.

Referências bibliográficas

1. Benitz WE, Wynn JL, Polin RA. Reappraisal of Guidelines for Management of Neonates with Suspected Early-Onset Sepsis. *The Journal of pediatrics*. 166(4):1070-4.¹
2. Polin RA, Papile L-A, Baley JE, Bhutani VK, Carlo WA, Cummings J, et al. Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. 2012;129(5):1006-15.¹
3. Mukhopadhyay S, Puopolo KM. Risk assessment in neonatal early onset sepsis. *Seminars in perinatology*. 2012;36(6):408-15.¹
4. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*. 2011;127(5):817-26.¹
5. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(1):21-47.¹
6. Tita ATN, Andrews WW. Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis. *Clinics in perinatology*. 2010;37(2):339-54.¹
7. Higgins RD, Saade G, Polin RA, Grobman WA, Buhimschi IA, Watterberg K, et al. Evaluation and Management of Women and Newborns With a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis: Summary of a Workshop. *Obstetrics and gynecology*. 2016;127(3):426-36.¹
8. Newcombe RG. Interval Estimation for the Difference Between Independent Proportions: Comparison of Eleven Methods Statistics In Medicine 1998;17:873-90.¹
9. Wilson EB. Probable Inference, the Law of Succession, and Statistical Inference. *Journal of the American Statistical Association*. 1927;22:209-12.¹
10. Ericson JE, Laughon MM. Chorioamnionitis. *Clinics in perinatology*. 42(1):155-65.¹
11. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. *Pediatrics*. 1999;103(6):e77.¹
12. Tsiartas P, Kacerovsky M, Musilova I, Hornychova H, Cobo T, Savman K, et al. The association between histological chorioamnionitis, funisitis and neonatal outcome in women with preterm prelabor rupture of membranes. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2013;26(13):1332-6.¹
13. Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim M, Oh SY, Kim CJ, et al. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;183(5):1124-9.¹
14. Alexander JM, McIntire DM, Leveno KJ. Chorioamnionitis and the prognosis for term infants. *Obstetrics and gynecology*. 1999;94(2):274-8.¹
15. Herbst A, Kallen K. Time between membrane rupture and delivery and septicemia in term neonates. *Obstetrics and gynecology*. 2007;110(3):612-8.¹
16. Puopolo KM, Draper D, Wi S, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1155-63.¹
17. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM, Ascher DP. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *The Journal of pediatrics*. 1996;129(2):275-8.¹
18. Nathan DG, Oski FA. Hematology of infancy and childhood: Saunders; 1993.¹
19. Rozycki HJ, Stahl GE, Baumgart S. Impaired sensitivity of a single early leukocyte count in screening for neonatal sepsis. *The Pediatric infectious disease journal*. 1987;6(5):440-2.¹
20. Murphy K, Weiner J. Use of leukocyte counts in evaluation of early-onset neonatal sepsis. *The Pediatric infectious disease journal*. 2012;31(1):16-9.¹
21. Escobar GJ, Zukin T, Usatin MS, Lemesurier J, Honeychurch D, Armstrong MA, et al. Early discontinuation of antibiotic treatment in newborns admitted to rule out sepsis: a decision rule. *The Pediatric infectious disease journal*. 1994;13(10):860-6.¹

22. Newman TB, Puopolo KM, Wi S, Draper D, Escobar GJ. Interpreting Complete Blood Counts Soon After Birth in Newborns at Risk for Sepsis. *Pediatrics*. 2010;126(5):903-9.¹
23. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Benjamin DK, Jr., Li J, Clark RH, et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *The Pediatric infectious disease journal*. 2012;31(8):799-802.¹
24. Philip AG, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics*. 1980;65(5):1036-41.¹
25. Russell GA, Smyth A, Cooke RW. Receiver operating characteristic curves for comparison of serial neutrophil band forms and C reactive protein in neonates at risk of infection. *Archives of Disease in Childhood*. 1992;67(7 Spec No):808-12.¹
26. Zhou M, Cheng S, Yu J, Lu Q. Interleukin-8 for diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis. *PloS one*. 2015;10(5):e0127170.¹
27. Sherwin C, Broadbent R, Young S, Worth J, McCaffrey F, Medlicott NJ, et al. Utility of interleukin-12 and interleukin-10 in comparison with other cytokines and acute-phase reactants in the diagnosis of neonatal sepsis. *American journal of perinatology*. 2008;25(10):629-36.¹
28. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sanchez PJ, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009;123(1):58-66.¹
29. Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, Turk BJ, Kuzniewicz MW, Walsh EM, et al. Stratification of Risk of Early-Onset Sepsis in Newborns ≥ 34 Weeks' Gestation. *Pediatrics*. 2014;133(1):30-6.¹
30. Shakib J, Buchi K, Smith E, Young PC. Management of newborns born to mothers with chorioamnionitis: is it time for a kinder, gentler approach? *Academic pediatrics*. 2015;15(3):340-4.¹